

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-АМІНОМЕТИЛЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛОНІВ

В.О.Зубков, П.О.Безуглий, К.А.Таран, О.Л.Каменецька, Л.Ф.Силаєва

Національний фармацевтичний університет

Новий ряд 2-метил-3-амінометил-1Н-хінолін-4-онів одержано за реакцією Маніха з 2-метил-1Н-хінолін-4-онів. Виявлено, що в якості побічних продуктів амінометилування утворюються бісхіноліни. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та спектроскопії ПМР. Досліджена активність синтезованих сполук по відношенню до штампів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*. З'ясовано, що антимікробна активність для цих сполук не є характерною.

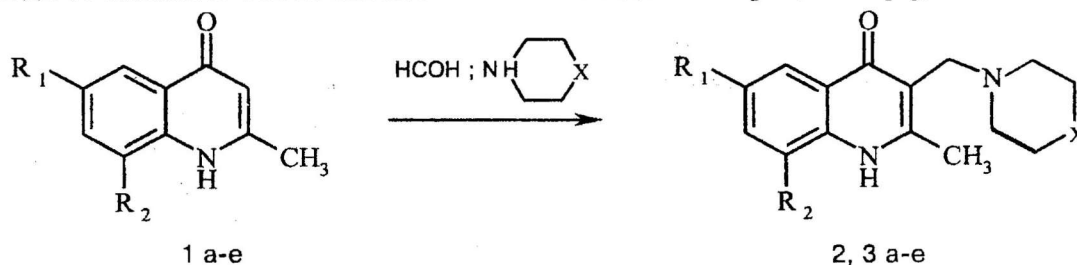
Похідні хіноліну складають велику групу сучасних антимікробних засобів. Насамперед це широко відомі фторхінолони — норфлуксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин та ін., які являють собою фторпохідні 4-оксохінолін-3-карбонової кислоти [2, 7, 12, 14]. В той же час антимікробні властивості знайдені й у хінолінів, які не є похідними цієї кислоти [1, 6, 9]. Необхідність пошуку нових антимікробних речовин хінолінової структури зумовлена виникненням стійкості збудників багатьох хвороб до препаратів, що застосовуються, а також бажанням одержати сполуки з широким спектром дії та низькою токсичністю.

В літературі існують дані щодо антибактеріальних та противірусних властивостей деяких амінометилпохідних хіноліну [11, 15]. Однак ця група сполук вивчена недостатньо, крім того, нами не було знайдено даних, які стосуються цього виду активності для амінометилзаміщених хінолін-4-онів.

Тому метою дослідження було проведення синтезу низки 2-метил-3- R_1, R_2 -амінометил-1Н-хінолін-4-онів, де в якості амінокомпонента був би присутній азотовмісний гетероциклічний радикал, та дослідження їх антимікробних властивостей.

Синтез вихідних 2-метил-4-хінолонів (1a-e) було здійснено термічною циклізацією ефірів β -анілінокротонової кислоти за відомою методикою [13]. В класичних умовах реакції Маніха (формальдегід, вільні вторинні аміни, СН-активні сполуки в мольному співвідношенні 1:1:1) [4, 10] сполуки 1 достатньо легко та з добрими виходами утворювали 3-гетерилметилзаміщені хінолони 2, 3a-e (схема 1).

В усіх випадках було відмічене утворення в незначній кількості побічних продуктів з високими температурами плавлення, важко розчинних у більшості органічних розчинників. Відомо, що при амінометилуванні гетероциклічних сполук в якості побічних продуктів можливе утворення біс-похідних гетероциклів [5], а також 3- та 1-гідрокси-



1, 2, 3: а: $R_1 = R_2 = H$; б: $R_1 = Me, R_2 = H$; в: $R_1 = OMe, R_2 = H$;
 г: $R_1 = Br, R_2 = H$; д: $R_1 = H, R_2 = Me$; е: $R_1 = H, R_2 = OMe$;
 2: $X = CH_2$ 3: $X = O$

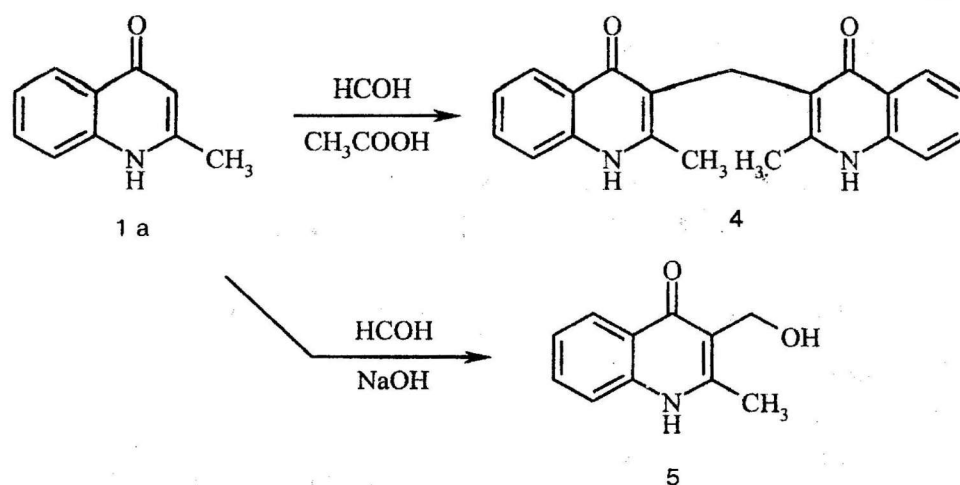


Схема 2

метильних похідних хінолонів [8]. З метою з'ясування структури утворених побічних продуктів ми вивчили реакцію взаємодії хінолону 1a з формальдегідом, а саме: були цілеспрямовано синтезовані біспохідне цього хінолону (4) і 3-гідроксиметил-2-метил-1H-хінолін-4-он (5) (схема 2). Порівняння фізико-хімічних і спектральних характеристик синтезованих сполук 4 і 5 з характеристиками побічного продукту показало, що в якості побічних продуктів амінометилування хінолонів 1a-е утворюються бісхінолони.

Цільові сполуки 2, 3 — безбарвні або світложовті кристалічні речовини, розчинні в етанолі, ДМФА, ДМСО та нерозчинні у воді.

Їх структура підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ПМР (табл. 1, 2).

У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаються характерні для ABCD або АВХ систем сигнали протонів бензольного кільця хінолонів в залежності від наявності замісників. Синглетний сигнал протону 3-го положення 2-метил-4-хінолонів 1a-е, який проявляється в області 5,90...6,10 м.д., у спектрах сполук 2, 3a-е зникає. Замість нього спостерігаються синглетний сигнал подвійної інтенсивності метиленової групи в області 3,38...3,44 м.д. і сигнали протонів, характерні для морфолінового та піперидинового циклів.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [3] на тестштамах з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli*

Таблиця 1

6-R₁-8-R₂-2-Метил-3-піперидин-1-ілметил-1H-хінолін-4-они

Сполука	Емпірична формула	Знайдено, % Вирахувано, %			Тпл., °С	Вихід, %	Спектри ПМР, δ, м.д.			
		С	Н	N			NH хінолону (1H, с)	Н аром	CH ₂ (2H, с)	інші протони
2a	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O	<u>74.88</u> 74,97	<u>7.74</u> 7,86	<u>11.09</u> 10,93	198 (з розкл.)	62	11,30	8,03 (1H, д); 7,51 (1H, т); 7,44 (1H, д); 7,20 (1H, т)	3,38	2,56...2,26 (7H, м); 1,52...1,34 (6H, м)
2б	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O	<u>75.63</u> 75,52	<u>8.16</u> 8,20	<u>10.43</u> 10,36	220 (з розкл.)	68	11,12	7,83 (1H, с); 7,33 (2H, с)	3,38	2,48...2,27 (10H, м); 1,50...1,35 (6H, м)
2в	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>71.44</u> 71,30	<u>7.83</u> 7,74	<u>9.90</u> 9,78	206-208	70	11,30	7,46 (1H, д); 7,40 (1H, д); 7,13 (1H, д.д.)	3,39	3,83 (3H, с); 2,56...2,21 (7H, м); 1,50...1,32 (6H, м)
2г*	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ OBr	<u>57.39</u> 57,32	<u>5.62</u> 5,71	<u>8.25</u> 8,36	223 (з розкл.)	64	11,51	8,13 (1H, д); 7,63 (1H, д.д.); 7,43 (1H, д)	3,38	2,57...2,23 (7H, м); 1,49...1,33 (6H, м)
2д	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O	<u>75.59</u> 75,52	<u>8.28</u> 8,20	<u>10.46</u> 10,36	162 (з розкл.)	68	10,12	7,91 (1H, д); 7,40 (1H, д); 7,24 (1H, т)		2,54...2,30 (12H, м); 1,38 (1H, з пош.)
2е	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>71.39</u> 71,30	<u>7.69</u> 7,74	<u>9.91</u> 9,78	177-179	57	10,54	7,63 (1H, д); 7,18...7,07 (2H, м)	3,39	4,00 (3H, с); 2,52...2,25 (7H, м); 1,51...1,27 (6H, м)

*Знайдено, %: Br 23,76. Вирахувано, %: Br 23,83.

Таблиця 2

6-R₁-8-R₂-2-Метил-3-морфолін-1-ілметил-1Н-хінолін-4-они

Сполука	Емпірична формула	Знайдено, % Вирахувано, %			Тпл., °С	Вихід, %	Спектри ПМР, δ, м.д.			
		С	Н	N			НН хіноло- ну (1Н, с)	Н аром	CH ₂ (2Н, с)	інші протони
3а	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	69,83 69,74	6,91 7,02	10,72 10,84	206 (з розкл.)	70	11,38	8,04 (1Н, д); 7,52 (1Н, т); 7,45 (1Н, д); 7,22 (1Н, т)	3,42	3,51 (4Н, т); 2,48 (4Н, т); 2,38 (3Н, с)
3б	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,65 70,56	7,49 7,40	10,23 10,29	194 (з розкл.)	71	11,29	7,83 (1Н, с); 7,34 (2Н, с)	3,42	3,52 (4Н, т); 2,50 (4Н, т); 2,42 (3Н, с); 2,38 (3Н, с)
3в	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	66,58 66,65	7,12 6,99	9,67 9,72	205-207	64	11,50	7,47 (1Н, д); 7,43 (1Н, д); 7,24 (1Н, д.д.)	3,44	3,82 (3Н, с); 3,51 (4Н, т); 2,47 (3Н, с); 2,35 (4Н, т)
3г*	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ Br	53,57 53,43	5,01 5,08	8,38 8,31	212-214	66	11,48	8,15 (1Н, д); 7,62 (1Н, д.д.); 7,43 (1Н, д)	3,43	3,52 (4Н, т); 2,58...2,32 (7Н, м)
3д	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,47 70,56	7,51 7,40	10,16 10,29	168 (з розкл.)	68	10,19	7,91 (1Н, д); 7,40 (1Н, д); 7,12 (1Н, т)		3,48...3,33 (7Н, м); 2,54...2,31 (9Н, м.)
3е	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	66,52 66,65	6,87 6,99	9,49 9,72	175-177	60	10,68	7,62 (1Н, д.д); 7,17...7,09 (2Н, м)	3,43	4,00 (3Н, с); 3,51 (4Н, т); 2,55 (4Н, т); 2,38 (3Н, с)

*Знайдено, %: Br 23,62. Вирахувано, %: Br 23,69.

ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Сполуки розчиняли в ДМСО.

На жаль, первинний скринінг показав, що ні піперидинілметилзаміщені хінолони 2, ні морфолінілметилзаміщені хінолони 3 антимікробної активності по відношенню до вищевказаних збудників не виявляють.

Беручи до уваги відсутність антимікробної дії у синтезованих хінолонів 2, 3, ми вважаємо цікавим та перспективним подальше вивчення питання щодо наявності у цих сполук інших видів активності, зокрема, психотропної дії. Це припущення ґрунтується на схожості їх структури зі структурою біогенного аміну серотоніну і може стати предметом подальших досліджень.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записані на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт ТМС.

2-Метил-1Н-хінолін-4-он (1а). Суміш 0,1 Моль аніліну, 0,1 Моль ацетооцтового ефіру та 0,1 г п-толуолсульфоокислоти в 50 мл бензолу кип'яють з насадкою Діна-Старка протягом 4-5 год до повного відділення води. Бензол відганяють під вакуумом. Масло, що утворилося, приливають до 100 мл киплячого дифенілоксиду і кип'яють реакційну суміш протягом 30 хв. Охолоджують та

додають 150 мл гексану. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з водного етанолу.

Вихід — 13,4 г (84 %). Тпл. — 210-212°С. Спектр ПМР: 11,55 (1Н, с); 8,02 (1Н, д); 7,63 (1Н, т); 7,50 (1Н, д); 7,27 (1Н, т); 5,90 (1Н, с); 2,34 м.д. (3Н, с). Знайдено, %: С — 75,39; Н — 5,75; N — 8,84. C₁₀H₉NO. Вирахувано, %: С — 75,45; Н — 5,70; N — 8,80.

Хінолони 1б-е одержують аналогічно.

Загальна методика одержання 6-R₁-8-R₂-2-метил-3-піперидин-(морфолін-)-1-ілметил-1Н-хінолін-4-онів (2а-е, 3а-е). До 0,01 Моль 2-метилхінолін-4-ону 1 в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 Моль формаліну та 0,01 Моль вторинного аміну (піперидину або морфоліну). Реакційну суміш витримують на водяній бані на протязі 1 год. Оцтову кислоту відганяють при зниженому тиску. Залишок обробляють розчином карбонату натрію. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з відповідно розчинника.

3-Гідроксиметил-2-метил-1Н-хінолін-4-он (4). До 0,01 Моль 2-метилхінолін-4-ону 1 в 25 мл 1 М розчину NaOH додають 2 мл формаліну. Реакційну суміш витримують протягом 24 год при кімнатній температурі. Підкислюють розведеною хлористоводневою кислотою до рН 5. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з води.

Вихід — 0,87 г (46%). Тпл. становить >300°С. Спектр ПМР: 11,42 (1Н, с); 8,06 (1Н, д); 7,57 (1Н,

т); 7,43 (1H, д); 7,24 (1H, т); 4,37...4,60 (3H, м); 2,41 м.д. (3H, с). Знайдено, %: С — 69,85; Н — 5,81; N — 7,36. C₁₁H₁₁NO₂. Вираховано, %: С — 69,83; Н — 5,86; N — 7,40.

Біс(2-метил-1H-хінолін-4-он-3-іл)метан (5).
До 0,01 Моль 2-метилхінолін-4-ону 1 в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,005 Моль формаліну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з диметилформаміду.

Вихід — 0,83 г (51%). T_{пл.} складає >300°C. Спектр ПМР: 11,33 (2H, с); 8,03 (2H, д); 7,53 (2H, т); 7,42 (2H, д); 7,20 (2H, т); 3,79 (2H, с); 2,40 м.д.

(6H, с). Знайдено, %: С — 76,30; Н — 5,45; N — 8,50. C₂₁H₁₈N₂O₂. Вираховано, %: С — 76,34; Н — 5,49; N — 8,48.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез 6-R₁-8-R₂-2-метил-3-піперидин-1-ілметил-1H-хінолін-4-онів та 6-R₁-8-R₂-2-метил-3-морфолін-1-ілметил-1H-хінолін-4-онів.

2. З'ясовано, що при одержанні цільових сполук у невеликій кількості утворюються побічні продукти — біспохідні хінолінів.

3. Результати досліджень антимікробної дії синтезованих амінометилзамішених хінолонів показали, що для цього ряду сполук така активність не є характерною.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лекарственные препараты в России: Справ.* — М.: АстраФармСервис, 1995. — 1168 с.
2. Мокрушина Г.А., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — Т. 29, №9. — С. 5-19.
3. Навашин С.М., Фомина И.П. *Рациональная антибиотикотерапия: Справ.* — 4-е изд. — М.: Медицина, 1982. — 495 с.
4. *Органикум. Практикум по органической химии.* — М.: Мир, 1979. — В 2-х т. — Т. 2. — 442 с.
5. Самсония Ш.А., Таргамадзе Н.Л., Суворов Н.Н. // *Успехи химии.* — 1994. — Т.63, №10. — С. 866-884.
6. Українець И.В., Безуглый П.А., Горохова О.В. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1993. — №1. — С. 100-104.
7. Blondeau J.M. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43, Suppl. B. — P. 1-11.
8. Ferlin M.G., Chiarelto G., Antonucci F. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37. — P. 427-434.
9. Fournet A., Barrios A.A., Munoz V. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, №4. — P. 859-863.
10. Hassner A., Stumer C. *Organic syntheses based on name reactions and unnamed reactions.* — Exeter: Pergamon, 1998. — 452 p.
11. Pat. 5179093 USA, Int. Cl. C 07 D 215/22. Date of patent: 12.01.93.
12. Renau T.E., Sanchez J.P., Gage J.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №3. — P. 729-735.
13. Reynolds G.A., Hauser C.R. // *Org. Synth. Coll.* — 1963. — Vol. 4. — P. 7067.
14. Tillotson G.S. // *J. Med. Microbiol.* — 1996. — Vol. 44, №5. — P. 320-324.
15. Yanni Amal S. // *Rev. roum. chim.* — 1994. — Vol. 39, №7. — P. 833-836.

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АМИНОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛОНОВ

В.А.Зубков, П.А.Безуглый, Е.А.Таран, О.Л.Каменецкая, Л.Ф.Силаева

Новый ряд 2-метил-3-аминометил-1H-хинолин-4-онов получен по реакции Манниха из 2-метил-1H-хинолин-4-онов. Обнаружено, что в качестве побочных продуктов аминотилирования образуются бисхинолины. Структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа и спектроскопии ПМР. Исследована активность синтезированных соединений по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*. Выяснено, что антимикробная активность для этих соединений не характерна.

UDC 54.057:547.831.7/8:615.28

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 3-AMINOMETHYLSUBSTITUTED QUINOLONES

V.O.Zubkov, P.O.Bezugly, K.A.Taran, O.L.Kamenetskaya, L.F.Silayeva

A new series of 2-methyl-3-aminomethyl-1H-quinolin-4-ones has been obtained by the Mannich reaction from 2-methyl-1H-quinolin-4-ones. It has been found that bisquinolines are formed as secondary products of aminomethylation. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by the elemental analysis and NMR spectroscopy data. The activity of the synthesized compounds versus strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* has been studied. It has been determined that these compounds don't show antimicrobial activity.